مقاله پژوهشی

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان
جلد دوم، شماره سوم و چهارم تابستان و پائیز ۱۳۸۲

اثراسترس شنا بر توسعه روند کیندلینگ شیمیائی توسط پنتیلن تترازول در موش صحرائی: نقش گلوکوکورتیکوئید و اپیوئید

تاج‌پری کلانتری‌پور[۱]، مجید اسدی[۲]

خلاصه

سابقه و هدف: استرس سبب رهایی گلوکوکورتیکوئیدها و اندورفین‌های درونی می‌شود. بعضی از استروئیدها موجب بروز آثار مهاری می‌گردند، در حالی که بعضی دیگر تشنج زا هستند. مکانیسم‌های اپیوئیدی درونی ممکن است در تشدید صرع‌های وابسته به استرس نقش داشته باشند. از طرفی اثرات تأخیری استرس شنای آب گرم در شروع تشنج‌های مربو ط به تزریق درون صفاقی PTZ و تشدید تشنج‌های الکتریکی نشان داده شده است. در مطالعه حاضر اثر تکرار استرس شنا در آب گرم بر تکرار تزریق PTZ جهت ایجاد کیندلینگ شیمیایی بررسی گردید.

مواد و روش‌ها: ۵۶ سرموش صحرایی نر انتخاب و به ۷ گروه ۸ تایی تقسیم گردید. جهت ایجاد کیندلینگ شیمیایی از تزریق داخل صفاقیPTZ با دوز ۴۵mg/kg استفاده شد. به منظور بررسی اثر گلوکوکورتیکوئید ها و اندروفین‌های درونی قبل از تزریق PTZ، نالوکسان و یا متی‌راپون با یا بدون استرس شنا تزریق شد.

یافته‌ها: اعمال استرس شنا روند ایجاد کیندلینگ ر ا تسریع کرد. به طوری‌که میانگین روزهای لازم برای ایجاد مرحله پنج کیندلینگ از میانگین۱/۶±۴/۹ روز در گروه PTZ به۰/۹۶± ۳/۳ روز رسید. تزریق متی‌رایون قبل از تزریق PTZ کیندلینگ را به طور کامل مهار کرد به طوری‌که هیچ‌کدام از حیوانات کیندل نشدند. میانگین مراحل تشنج در این گروه همواره (بجز در روزهای دوم و ششم) دارای اختلاف معنی‌دار آماری با گروه PTZ بود. پیش درمانی با نالوکسان روند ایجاد کیندلینگ را به تأخیر انداخت و میانگین روزهای لازم برای ایجاد مرحله پنج کیندلینگ به روز۲/۰۵± ۹ رسید ضمناً در این گروه ۵۰٪ حیوانات کیندل شدند. اعمال استرس بعد از تزریق نالوکسان روند ایجاد کیندلینگ را تسریع نمود. در این گروه تمامی حیوانات [۸،۱۸] به مرحله پنج کیندلینگ رسیدند.

بحث ونتیجه گیری: بهر حال نتایج این پژوهش نشان داد استرس شنا احتمالاً از طریق رهایی گلوکوکورتیکوئیدها و اپیوئیدهای اندوژن موجب تسریع روند کیندلینگ شیمیایی توسط PTZ می‌گردد و در بروز اثر اپیوئیدها، گیرندهای اپیوئیدی mu احتمالاً دارای نقش اساسی می‌باشند.

واژه‌های کلیدی: استرس شنا، گلوکوکورتیکوئید، اپیوئیدها، کیندلینگ شیمیایی، موش صحرایی

۱- دانشگاه علوم پزشکی کرمان، مرکز تحقیقات علوم اعصاب کرمان (نویسنده مسئول)

۲- **دانشگاه** علوم پزشکی کرمان، مرکز تحقیقات علوم اعصاب کرمان

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-29]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1382.2.3.10.8]

مقدمه

استرس سبب رهایی استروئیدها از آدرنال می‌گردد. این هورمون‌ها از طریق گیرنده‌های ویژه در مغز مستقیماً اعمال مغز را تنظیم می‌کنند [۳۹]. استرس‌های گوناگون نظیر شوک الکتریکی از طریق کف پا [۱] و تنفس Co2 به مدت یک دقیقه [۲] موجب رهایی و افزایش وابسته به زمان استروئیدها می‌گردد. مطالعات نشان داده است که الکتروشوک موجب افزایش استروئیدهای neuroactive نظیر پرگننولون، پروژسترون و آلوتتراهیدرودی اکسی کورتیکوسترون در کورتکس مغز همراه با یک افزایش قابل ملاحظه در کورتیکوسترون پلاسمایی موش‌های صحرایی می‌گردد. استروئیدهای کورتکس ۱۰ تا ۳۰ دقیقه بعد از استرس به حداکثر رسیده و سپس در مدت ۲ ساعت به سطح پایه خود برمی گردد [۱]. تنفس CO2 نیز سبب افزایش غلظت استروئیدهای پلاسما می‌شود که حداکثر ۳۰ دقیقه پس از استرس بوده و پس از یک‌ساعت به مقدار پایه خود برمی‌گردد [۲]. مطالعات نشان داده است که استرس شنا بصورت حاد در موش‌های صحرایی غلظت آلوتتراهیدرودی اکسی کورتیکوسترون را افزایش داده و آستانه تشنج توسط PTZ را بالا می‌برد[۳۱].

استروئیدهای طبیعی یا ساختگی از طریق اتصال به گیرنده‌های غشایی و تغییر تحریک‌پذیری نرون‌ها عمل می‌نمایند. بعضی از استروئیدها از طریق تقویت جریان‌های کلری گیرنده‌های گابا موجب بروز آثار مهاری می‌گردند در حالی که بعضی دیگر تشنج زا هستند. هم‌چنین نشان داده شده است که گروهی از استروئیدها بعنوان آنتاگونیست بیکوکولین و پیکروتوکسین عمل می‌کنند [۳۱،۲۸]. استرس سبب رهایی اندورفین‌های آندوژن می‌گردد[۴۱] مکا نیسم‌های اپیوئیدی آندوژن ممکن است در تشدید صرع‌های وابسته به استرس نقش داشته باشد [۳]. از طرفی اثرات تأخیری استرس شنای آب گرم در شروع تشنج‌های مربوط به تزریق درون صفاقی پنتیلن تترازول(pentylenetetrazole, PTZ) و تشدید تشنج‌های الکتریکی نشان داده شده است [۱۱،۲۱]. مطالعات دیگر نشان دهنده رهایی اپیوئیدهای آندوژن پس از مصرف PTZ است [۲۹]. این پپتیدها می‌توانند بعنوان مواد تشنج زا یا ضد تشنج عمل نمایند [۵،۱۷] پیشنهاد شده است که پپتیدهای اپیوئیدی در مکانیسمهای توقف صرع و تحریک ناپذیری شرکت دارند [۷،۱۰].

با توجه به رهایی هورمون‌های استروئیدی و اپیوئیدهای آندوژن بدنبال استرس و با توجه به این‌که در تمامی مطالعات گذشته اثر اعمال استرس حاد بر تشنج بررسی شده ا ست و هیچ گونه مطالعه ای برتکرار استرس وروند ایجاد کیندلینگ شیمیایی نشده است لذا در مطالعه حاضر اثر تکرار استرس شنا در آب گرم(warm water swim stress) . بر روند ایجاد کیندلینگ شیمیایی توسط PTZ با تأکید بر نقش رهایی گلوکوکورتیکوئیدها و اپیوئیدهای آندوژن مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش ها

حیوانات: ۵۶ سر موش صحرایی‌نر از نژاد wistar با وزن ۲۵۰ تا ۲۰۰ گرم انتخاب شده و به ۷ گروه ۸ تایی تقسیم گردید. حیوانات به تعداد ۳ عدد در هر قفس در شرایط آزمایشگاهی ۱۲ ساعت نور و تاریکی و درجه حرارت(۲۲-۲۰) بدون هیچ‌گونه محدودیتی در آب و غذا نگه‌داری می‌شدند.

مواد مورد استفاده: پنتیل تترازول (سیگما) ـ متی راپون (سیگما) ـ نالوکسان هیدروکلراید.

روش انجام آزمایش :

روش ایجاد استرس: جهت ایجاد استرس حیوان به مدت سه دقیقه در یک آکواریوم پلاستیکی محتوی آب ۲±۲۰ درجه سانتی‌گراد قرار می‌گرفت (warm water swim stress). سپس حیوان خارج و خشک می‌گردید[۱۱].

روش ایجاد کیندلینگ شیمیایی: برای این منظور از تزریق درون صفاقی پنتیلن تترازول PTZ با غلظت ۴۵mg/kg استفاده شد. تزریق هر ۴۸ ساعت یک‌بار تکرار گردید و پس از هر بار تزریق حیوانات به مدت ۲۰ دقیقه در محفظه مخصوص مشاهده رفتار قرار گرفته و رفتارهای آن‌ها ارزیابی می‌شد[۱۳]. پنج مرحله متوالی در روند کیندلینگ پس از تزریق PTZ مشاهده می‌گردد که عبارتند از:

مرحله صفر: عدم پاسخ صرعی، مرحله ۱: انقباض در ماهیچه های گوش و صورت، مرحله ۲: ایجاد موج تشنجی در تمام

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-29]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1382.2.3.10.8]

بدن، مرحله ۳: انقباضات میوکلونیک، مرحله ۴: خم شدن یا برگشتن بر روی یک طرف بدن و مرحله ۵: بروز تشنجات عمومی تونیک ـ کلونیک. تزریق PTZ تا بروز مرحله ۵ در ۳ تزریق متوالی و یا حداکثر تا ۱۴ تزریق در مورد هر حیوان ادامه می یافت.

گروه‌های مورد آزمایش:

گروه PTZ: در این گروه با روش توضیح داده شده کیندلینگ شیمیایی ایجاد گردید.

گروه nPTZ: هر بار۳۰ دقیقه قبل از تزریق PTZ، نالوکسان به صورت زیر جلدی با دوز ۱۰mg/kg تزریق گردید[۱۲].

گروه sPTZ: هر بار ۳۰ دقیقه قبل از تزریق PTZ، با روش توضیح داده شده بر حیوانات استرس اعمال گردید[۲،۱].

گروه mPTZ: هر بار ۳۰ دقیقه قبل از تزریق PTZ، متی را پون با دوز ۲۰۰ mg/kg به صورت داخل صفاقی تزریق گردید[۳۵].

گروه msPTZ: ۵ دقیقه بعد از تزریق متی را پون استرس اعمال شد و ۳۰ دقیقه بعد PTZ تزریق گردید.

گروه nsPTZ: ۵ دقیقه بعد از تزریق نالوکسان استرس اعمال شد و ۳۰ دقیقه بعد PTZ تزریق گردید.

گروه mnspTZ: ابتدا متی را پون و نالوکسان تزریق، ۵ دقیقه بعد استرس اعمال گردید و ۳۰ دقیقه بعد PTZ تزریق شد.

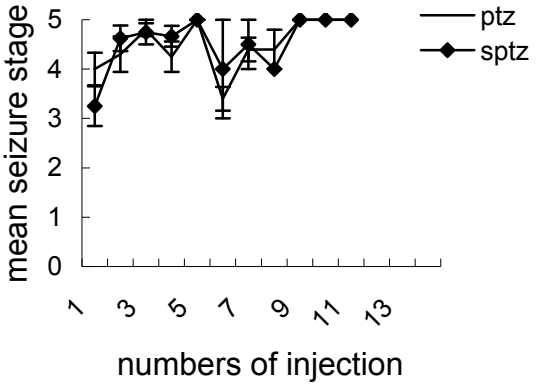
در این پژوهش تجزیه و تحلیل داده‌ها توسط نرم افزار GB-stat v.5 انجام گردید. همه داده‌ها به صورت میانگین ± خطای معیار نشان داده شده است. برای مقایسه میانگین داده‌ها در روزهای مختلف در گروه‌های مختلف از آنالیز واریانس (ANOVA) مدل repeated measures استفاده گردید و در صورت معنی‌داری از پس آزمون tukey استفاده شد. در بعضی از موارد برای مقایسه دو گروه از آزمون دانشجوئی t-test استفاده شد. سطح معنی‌داری در تمام موارد فوق کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

کیندلینگ نرسیدند در گروه msPTZ یکی از ۸ حیوان به مرحله پنج کیندلینگ رسید. اعمال استرس پس از مصرف نالوکسان (گروه nsPTZ) درصد حیواناتی را که به مرحله پنج کیندلینگ نسبت به گروهnPTZ افزایش داد(۸ از ۸). مصرف

نتایج

تزریقات مکرر PTZ سبب ایجاد کیندلینگ شیمیایی در موش‌های صحرایی گردید. میانگین روزهای لازم برای ایجاد مرحله پنج کیندلینگ در گروه PTZ روز ۴/۹ بود. اعمال استرس شنا قبل از هر بار تزریق PTZ ایجاد کیندلینگ را تسریع نمود به طوری‌که میانگین روزهای لازم برای ایجاد مرحله پنج کیندلینگ در این گروه (گروه sPTZ) روز ۳/۳ بود. میانگین مراحل تشنج بین گروه‌هایPTZ و sPTZ در هیچ‌کدام از روزهای تزریق اختلاف معنی دار آماری نشان نداد(شکل۱).

(محل شکل ۱)

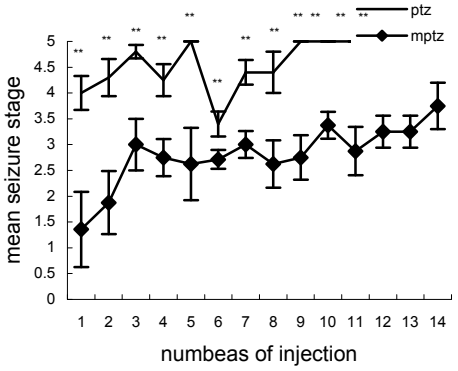


شکل ۱: روند ایجاد کیندلینگ بین گروههای PTZ و sPTZ. استرس روند ایجاد کیندلینگ را در تسریع کرد به طوری‌که در گروهsPTZ میانگین تعداد تزریقات لازم برای رسیدن به مرحله پنج کیندلینگ کاهش یافت. اگر چه میانگین مراحل تشنج در دو گروه تغییر معنی داری را در هیچ‌کدام از روزها نشان نداد. نتایج بصورت میانگین Mean±SEM نشان داده شده است.

تزریق متی‌راپون قبل از هر بار تزریق PTZ (گروه mPTZ) اثر مهاری بر روند ایجاد کیندلینگ داشت به طوری‌که هیچ‌کدام از حیوانات این گروه طی چهارده تزریق به مرحله پنج

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-29]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1382.2.3.10.8]

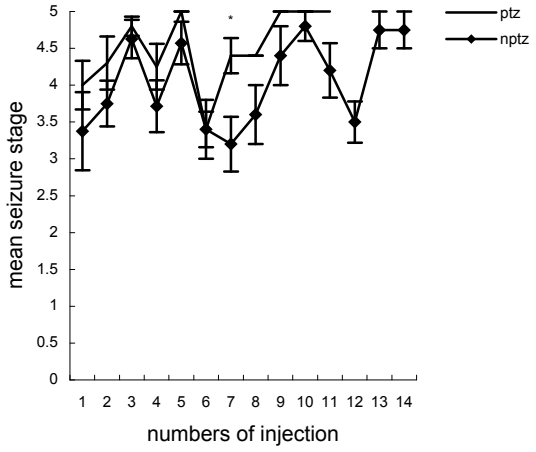


شکل ۳: تزریق متی راپون قبل از PTZ (گروه mPTZ) سبب کاهش روند کیندلینگ گردید. میانگین مراحل تشنج در گروه nPTZ همواره (بجز روزهای دوم و ششم) دارای اختلاف معنی دار آماری با گروه PTZ بود.
هیچکدام از حیوانات طی چهارده تزریق به مرحله پنج کیندلینگ نرسیدند.
نتایج بصورت میانگین± SEM نشان داده شده است.
P<۰/۰۱** بعنوان سطح معنی دار آماری در نظر گرفته شده است.

اعمال استرس پس از مصرف متی‌راپون اگر چه میانگین مراحل تشنج را در بعضی روزها بالاتر برد اما هیچ‌کدام از حیوانات به مرحله پنج کیندلینگ نرسیدند.

پیش درمانی با نالوکسان روند ایجاد کیندلینگ را به تأخیر انداخت(شکل۴).

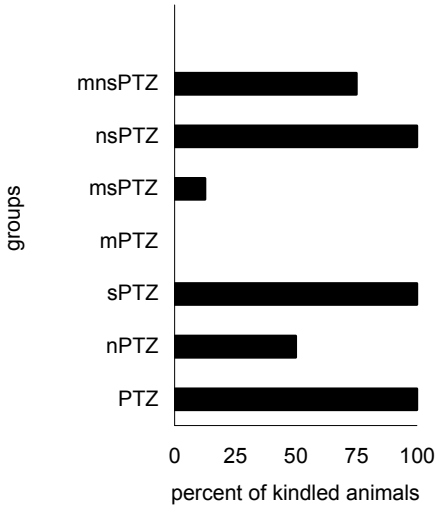
(محل شکل۴)



شکل ۴: پیش درمانی با نالوکسان (گروه nPTZ) سبب کاهش روند کیندلینگ گردید. میانگین مراحل تشنج در

متی‌راپون قبل از اعمال نالوکسان و استرس (گروه mnsPTZ) نتوانست روند ایجاد کیندلینگ را نسبت به گروهnsPTZ به طور کامل مهار نماید (شکل۲).

(محل شکل۲)



شکل ۲: درصد ایجاد کیندلینگ در گروههای مختلف . تزریق متی راپون قبل از PTZ از ایجاد کیندلینگ جلوگیری کرد بطوری که هیچکدام از حیوانات گروه mPTZ طی چهارده تزریق کیندل نشدند. پیش درمانی با نالوکسان درصد ایجاد حیواناتی که به مرحله پنج کیندلینگ رسیدند را در گروه nPTZ کاهش داد. اعمال استرس بدنبال نالوکسان سبب افزایش درصد حیوانات کیندل شده در این گروه (nsPTZ) گردید. (گروهPTZ: تزریق PTZ ,گروه sPTZ : اعمال استرس شنا قبل از تزریق PTZ , گروه nPTZ: نالوکسان + PTZ, گروه mPTZ: متی راپون + PTZ , گروه msPTZ: متی راپون + استرس + PTZ , گروه nsPTZ: نالـوکسان + استرس +PTZ, گروه mnsPTZ: متی راپون + نالـوکسان+ استرس + PTZ)

میانگین مراحل تشنج در گروه mPTZ همواره کمتر از گروه PTZ بود و این اختلاف در تمامی روزها بجز روزهای دوم و ششم از نظر آماری معنی‌دار بود(شکل۳).

(محل شکل ۳)

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-29]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1382.2.3.10.8]

هیپوکامپ مهار می کنند و انتقال گلوکز را به نورونهای هیپوکامپ و سلولهای گلیال در in vitro مهار می‌نمایند [۱۶]. این استروئیدها روندهای وابسته به انرژی نظیر تمایل زیاد برای برداشت گلوتامات یا عمل پمپ‌های یونی که تعادل یون‌های داخل سلولی را در حد طبیعی نگه می دارند را به مخاطره می‌اندازند [۲۶]. هم‌چنین جریانهای کلسیمی و کلسیم سیتوزولی آزاد هیپوکامپ را افزایش می‌دهند [۲۰].

بنابراین کاهش میانگین روز رسیدن به کیندلینگ در گروه sPTZ و تشدید روند کیندلینگ در این گروه به دلیل رهایی گلوکوکورتیکوئیدها و اثرات ناشی از آن‌هاست که با مطالعات مذکور [۲۳،۳۵] هم رأستا می‌باشد.

متی‌راپون ترکیبی است که از طریق مهار آنزیم ۱۱ـ بتا هیدروکسیلاز مانع سنتز گلوکوکورتیکوئیدهای کورتیزون و هیدروکورتیزول (کورتیزول) از پیش سازهایشان می‌شود[۸]. نشان داده شده است مهار ترشح کورتیکوسترون آندوژن توسط متی‌راپون صدمه هیپوکامپی ناشی از مصرف اسیدکاینیک جهت ایجاد تشنج را به خصوص در ناحیه هرمی CA3 کاهش می دهد [۳۶]. این ناحیه تراکم بالایی از گیرنده‌های کورتیکواستروئیدی و گیرنده های اسیدکاینیک دارد [۹]. مهار ایجاد کیندلینگ توسط پیش درمانی با متی‌راپون (گروه mPTZ) در راستای مطالعه مذکور است. در گروه sPTZ از آنجایی که مصرف متی‌راپون قبل از اعمال استرس می‌باشد بنابراین عدم تغییر روند کیندلینگ بدنبال استرس کاملاً قابل توجیه است.

گزارشاتی مبنی بر فعالی سیستم پپتیدی اپیوئیدی در طی فعالیت صرعی [۳۷،۴۰] و افزایش رهایی پپتیدهای اپیوئیدی در مایع مغزی نخاعی بعد از صرع در انسان [۱۸] و حیوانات [۳۷] و رهایی پپتیدهای اپیوئیدی آندروژن پس از مصرف PTZ [۲۹] وجود دارد این پپتیدها می‌توانند بعنوان مواد تشنج‌زا یا ضد تشنج عمل نمایند[۵،۱۷]. پیشنهاد شده است که پپتیدهای اپیوئیدی در مکانیسم‌های توقف صرع و تحریک ناپذیری شرکت دارند[۷،۱۰]. اثرات ضد تشنجی آگونیست‌های اپیوئیدی در تشنج‌های ناشی از کیندلینگ شناخته شده است[۳۴]. به خوبی مشخص شده است که مصرف مزمن پپتیدهای اپیوئیدی سبب کاهش گیرنده‌های

گروه nPTZ همواره پایین تر از گروه PTZ بود اما این اختلاف از نظر آماری بجز در روز هفتم در هیچکدام از روزها به سطح معنی دار نرسید. نتایج بصورت میانگین ± SEMنشان داده شده است.* P<۰/۰۵ بعنوان سطح معنی دار آماری در نظر گرفته شده است.

میانگین روزهای لازم برای ایجاد مرحله پنج کیندلینگ در گروه nPTZ روز ۹ بود. در این گروه ۵۰٪ حیوانات به مرحله پنج کیندلینگ نرسیدند (شکل۲) و میانگین مراحل تشنج همواره پایین تر از گروه PTZ بود. اگر چه این اختلاف فقط در روز هفتم از نظر آماری معنی‌دار بود. اعمال استرس بعد از تزریق نالوکسان روند ایجاد کیندلینگ را تسریع کرد به طوری‌که میانگین روزهای لازم برای ایجاد مرحله پنج کیندلینگ روز ۵/۲ بود که به گروه PTZ بسیار نزدیک شد. در این گروه تمامی حیوانات (۸ از ۸) به مرحله پنج کیندلینگ رسیدند.

بحث و نتیجه‌گیری

گلوکوکورتیکوئیدها هورمون‌های استروئیدی هستند که در حین استرس از قشر غده آدرنال ترشح می‌شوند و در بسیاری از سازش‌های فیزیولوژیک در پاسخ به استرس شرکت دارند. این هورمون‌ها دارای آثار تنظیم‌کنندگی و اجازه دهندگی بر روی اعمال فیزیولوژیک بدن می‌باشند [۲۵].

با توجه به مطالعات مختلف که در آن‌ها با دستکاری محور هیپوتالاموس ـ هیپوفیر ـ آدرنال فعالیت صرعی ایجاد شده است نقش تسهیلی برای گلوکوکورتیکوئیدها در ایجاد صرع مشخص می‌گردد [۶،۱۹]. نشان داده شده است که کورتیکوسترون صدمه نرونی و فعالیت صرعی تولید شده توسط تزریق موضعی اسید کاینیک به درون هیپوکامپ را تسهیل می‌کند [۲۳].

گلوکوکورتیکوئیدهای تولید شده در پاسخ به عوامل استرس‌زای فیزیکی و هیجانی می‌توانند صدمات ناشی از ایسکمی مغزی و فعالیت‌های صرعی را تشدید کنند [۳۵]. sapolsky و همکارانش (۱۹۹۰) بیان داشت که تشدید عوارض نورولوژیک توسط گلوکوکورتیکوئیدها احتمالاً بوسیله آسیب پذیری بعضی از روش‌های متابولیک صورت می‌گیرد [۳۳] گلوکوکورتیکوئید ها مصرف گلوکز موضعی مغزی را در

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-29]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1382.2.3.10.8]

PTZ سبب تحریک مستقیم هیپوکامپ نمی‌شود بلکه به نظر می‌رسد فعالیت نرونی از نئوکورتکس به هیپوکامپ گسترش یابد و این مسیر بطور آشکار توسط عمل لیگاند های اپیوئیدی mu تحت تأثیر قرار می‌گیرد [۱۲].

در پایان می‌توان گفت که استرس شنا در آب گرم احتمالا از طریق رهایی گلوکوکورتیکوئیدها و اپیوئیدهای آندوژن موجب تسریع روند کیندلینگ شیمیایی توسط PTZ می‌گردد. در بروز اثر اپیوئیدهای آندوژن بر روند کیندلینگ شیمیایی توسط PTZ احتمالاگیرنده‌های اپیوئیدی mu دارای نقش اساسی می‌باشند.

منابع

[1] Barbaccia ML, Roscetti G, Bolacchi f, Concas A, Mostaliino MC, Purdy RH, Biggo G. Stress-induced increase in brain neuroactive steroid: antagonism by abecarnil. pharmacol Biochem Behav.1996; 54: 205-210.

[2] Barbaccia ML. Roscetti G, Trabucchi M. Mostaliino MC, Concas A, Mostaliino MC, Purdy RH, Biggo G.Time dependent changes in rat brain neuroactive steroid concentrations and GABA receptor function after acute stress. Neoroendocrinol.1996; 63: 166-172.

[3] Barkal E, Grossman Gutnick MC. long-term changes is neocortical activity after chemical kindling with systemic pentylenetetrazole: An in vitro study. American physiol.1994; 72: 72-81.

[4] Bohme GA, Stutzman JM, Roques BP, Blanchard JC, Effects of selective mu-and delta-opioid peptides on kindled amygdaloid seizures in rats. Neurosci.Lett. 1987; 74: 227-231.

[5] Cain DP, corcoran M E. Epileptiform effects of Met-enkephalin, beta endorphin: kindling of generalized seizures and potentiation of epileptiform effects by handling. Brain-Res. 1985; 338: 327-336.

[6] Cain DP, Desborough K A, Mckitrick DJ. Retardation of amygdala kindling by antagonism of NMDA aspartate and muscarinic cholinergic receptors: Evidence for the summation of excitatory mechanism in kindling. EXP Neurol.1988; 100: 179-187.

اپیوئیدی(down regulation) در in vivo می‌شود و ایجاد حساسیت زدایی می‌کند [۱۵،۳۰]. بنابراین پپتیدهای اپیوئیدی که در طی کیندلینگ رها می‌شود [۱۴] انتظار می رود سبب کاهش گیرنده‌های اپیوئیدی گردد. درمان مزمن با نالوکسان همراه با کیندلینگ آمیگدال موجب افزایش قابل توجهی در گیرنده های mu در بعضی از ساختمان‌های مغزی می‌شود که پس از ۵۰ روز به میزان کنترل بر می‌گردد [۳۲]. پیش درمانی کرونیک با نالوکسان سبب افزایش حساسیت به اثرات اپیوئیدها [۲۴،۴۲] ، افزایش گیرنده‌های mu [۲۲،۲۷] و افزایش حساسیت به اپیوئیدهای آندوژن می‌شود [۳۲]. مهار روند کیندلینگ توسط پیش درمانی با نالوکسان در مطالعه حاضر در راستای مطالعه Martina Erdtmann (۱۹۹۸) است که افزایش طولانی مدت گیرنده های mu را که به موازات مهار تشنج است بدنبال پیش درمانی با نالوکسان همراه با کیندلینگ آمیگدال گزارش کرد.

در سطح سلولی صرع‌های کیندلینگی سبب بیان ژن c-fos در چندین ناحیه مغز از جمله هیپوکامپ و کورتکس حرکتی می‌شود. تظاهر c-fos تحریک پذیری نرونی را منعکس می‌کند. نشان داده شده است که پیش درمانی مکرر با نالوکسان در طی روند کیندلینگ توسط PTZ از تظاهر c-fos در هیپوکامپ جلوگیری می‌کند[۳۸].

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-29]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1382.2.3.10.8]

[7] Caldecott-Hazard S, Shavit Y, Ackermann RF, Engel J Jr, Frederickson RCA, liebeskind J C. Behavioral and electrographic effects of opioids on kindled seizures in rats. Brain Res. 1982; 251: 327-333.

[8] Cheng S, Harding B, corballeira A. Effects of metyrapone on pregnenolone biosynthesis and on cholesterol cytochorome P-450 interaction in the adrenal. Endocrinol. 1974; 94: 1451-1458.

[9] Cotman C, Monaghan D, Ottersen O, storm-Mathisen J. Anatomical organization of excitatory amino acid receptors and their pathways. Trends Neurosci.1987; 10: 273-280.

[10] Cottrel GA, Nyakas C, Bohus B. Hippocampal kindling- induced after-discharge and behavioral depression: immediate and long-term attenuation by opiate antagonist. Eur J pharmacol. 1988; 150: 1-8.

[11] De-lima TCM, Rae GA. Effects of cold-restraint and swim stress on convulsions induced by pentylenetetrazol and electroshock: Influence of naloxone pretreatment. Pharmacol Biochem Behav. 1991; 40: 297-300.

[12] Erdtmann-Vourliotis M, Richert, U, Mayer P, Grecksch G, Höllt V. pentylenetetrazole [PTZ] induced c-fos expression kindled rats is suppressed by concomitant treatment with naloxone. Brain Res. 1998; 792: 299-308.

[13] Fathollahi Y, Motamedi F, Semnanian S, Zardoshti M. Repeated administration of pentylenetetrazol alters susceptibility of rat hippocampus to primed-burst stimulation: evidence from in vitro study on CA1 of hyppocampal slice. Brain Res. 1996;138-141.

[14] Frenk H, Engel JJr, Ackermann RF, Shavit Y, Liebeskind JC. Endogenous opioids may mediate post-ictal behavioral depression in amygdaloid-kindeled rats. Brain Res. 1979; 167: 435-440.

[15] Harris GC, Williams JT. Transient homologous mu-opioid receptor desensitization in rat locus coeruleus neurons. J Neuroseci. 1991; 11: 2574-2581.

[16] Horner H, Packan D, Sapolsky R. Glucocorticoids inhibit glucose transport in hippocampal neurons and glia. Neuroendocrinol. 1990; 57: 57-64.

[17] Hayward N, Mcknight AT, Woodruff GN. Neuroprotective effect of the kappa-agonist enadoline [CI-977] in rat models of focal cerebral ischemia Eur J Neurosci.1993; 5: 961-967.

[18] Jianugo C, Xuekong X. A study on opioid peptides in CSF of patients with epilepsy. Epilepsy Res. 1990; 6: 141-145.

[19] Jimenes Rivela C, Voltura A, Weiss GK, Effect of locus coeruleus stimulation on the development of kindled seizures. EXP Neurol. 1987; 95: 13-20.

[20] Kerr D, Campbell L, Hao S, Landfield P. Corticosteroid modulation of hippocampal potentials: increased effect with aging. Science. 1989; 245: 1505-1509.

[21] Kitchen I, Pinker SR. antagonism of swim-stress induced antinociception by the delta-opioid receptor antagonist naltridole in adult and young rats. Br J Pharmacol. 1990; 100: 685-688.

[22] Lahti RA, Collins RJ. Chronic naloxone results in prolonged increases in opiate binding sites in brain. Eur J Pharmacol. 1987; 51: 185-186.

[23] Lee PHK, Girmes L, Hong JS. Glucocorticoids potentiate kainic acid induced seizures and wet dog shakes. Brain Res. 1989; 480: 322-325.

[24] Moudy AM, Coscia CJ, Laskowski MB. A mu-specific opioid peptide agonist increase excitability of pyramidal neurons in untreated and receptor up-regulated hippocampus. J pharmacol EXP Ther. 1989; 251: 536-542.

[25] Muncke A,Guyre P, Holbrook N. physiological functions of glucocorticoids during stress and their relation to pharmacological actions. Endocrinol Rev. 1984; 5: 1-25.

[26] Novelli A, Reilly JA, Lysko PG, Henneberry. Glutamate becomes neurotoxic via the N-methyl-D-aspartate receptor when interacellular energy levels are reduced. Brain Res. 1988; 451: 205-212.

[27] Paden CM, Krall S, Lynch WC. Heterogeneous distribution and upregulation of mu, delta and kappa opioid receptors in the amygdala. Brain Res. 1987; 418: 349-355.

[28] Paul SM, Purdy RH, Neuroactive steroids. FASEB J Rev. 1992; 6: 2311-2322.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-29]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1382.2.3.10.8]

[29] Przewlocki R, Kaminska B, Lukasiuk K, Nowicka DZ, Przewlocka B, Kaczmareke L, Lason W. Seizure related changes in the regulation of opioid genes and transcription factors in the dentate gyrus of rat hippocampus. Neurosci. 1995; 68: 73-81.

[30] Puttfarcken PS, Cox BM. Morphine-induced desensitization and down-regulation at mu-receptors in 7315C pituitary tumor cell. Life Sci. 1989;45: 1937-1942.

[31] Reddy Ds, Rogawski MA. Stress-induced deoxycorticosterone-derived neurosteroids modulate GABA(A) receptor function and seizure susceptibility. J Neurosci. 2002; 22(9):3795-805.

[32] Rocha L, Ackermann RF, Nassir Y, Chugani HT, Engel Jr J. characterization of mu opioid receptor binding during amygdala kindling in rats and effects of chronic naloxone pretreatment: an autoradiographic study. Epilepsy Res. 1993; 14: 195-208.

[33] Sapolsky RM, Packan D, Vale W. Glucocorticoid toxicity in the hippocampus: in vitro demonstration. Brain Res. 1988; 453: 367-372.

[34] Schwark WS, Frey H H, Czuczwar SJ. Effects of opiates on the parameters of seizures in rats with full amygdaloid-kindled convulsions. Neuropharmacol.1986; 25: 839-844.

[35] Smith Swintosky VL, Pettigrew LC, Sapolsky RM, Phares C, Craddock SD. Metyrapone, an inhibitor of glucocorticoid production reduces brain injury induced by focal and global ischemia and seizures. J cereb Blood flow metab. 1996; 16: 385-398.

[36] Stein Becky A, Sapolsky Robert M. Chemical adrenalectomy reduces hippocampal damage induced by kainic acid. Brain Res.1988; 473: 175-180.

[37] Tortella fC, Long JB. Endogenous anticonvulsant substance in rat cerebrospinal fluid after a generalized seizure. Science. 1985; 228: 1106-1108.

[38] Vourliotis M E, Riechert U, Mayer P, Grechsch G, Höllt V. Pentylenetetrazole [PTZ]-induced C-fos expression in the hippocampus of kindled rats is suppressed by concomitant treatment with naloxone. Brain Res. 1998; 792: 299-308.

[39] Watanabe Y, Weiland N G, McEwen BS. Effects of adrenal steroid manipulation and repeated restraint stress on dynorphin mRNA levels and excitatory amino acid receptor binding in hippocampus. Brain Res. 1995; 680: 217-225.

[40] Weiss S, Seeger T, Ostrowski N, Post R, Pert A. Alterations in opiate receptor occupancy Following amygdaloid kindling. Soc Nneurosci Abstr. 1985; 11:1068.

[41] Yamada KV, Nabeshima T. Stress induced behavioral responses and multiple opioid system in the brain. Behav Brain Res Rev. 1995; 67:133-145.

[42] Yoburn BC, Kreuscher SP, Inturrisi CE, Sierra V. Opioid receptor uppregulation and supersensitivity in mice: effect of morphine sensitivity. pharacol Biochem Behav. 1989; 32: 727-731.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-29]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1382.2.3.10.8]

Effects of Swimming Stress on the Development of Pentylene-Tetrazole Kindling in Rat: Role of Glucocorticoid and Opioids

T.P. Kalantaripour[*1], M. Asadi [2]

1-Neuroscience Research Center, Kerman University of Medical Sciences -Azad University of Kerman
2- Neuroscience Research Center, Kerman University of Medical Sciences

Introduction: Stress causes glucocorticoids (GCs) and endogenous opioids release. Some steroids have inhibitory effects but others are preconvulsant. Endogenous opioid mechanisms may probably aggrevate stress-induced seizures. Swimming at 20 degree C for 3 min (swim stress, SS) delays the onset of convulsions induced by pentylenetetrazol (PTZ) and aggravats electroshock-induced seizures. In this study we considered effect of repeated swimming stress on repeated injection of PTZ for induction of chemical kindling. Material and Method: 56wistar rats were housed in 7 groups of eight. Animals were kindled by PTZ injections (45mg/kg) given intraperitoneally every 48h. For considering of the effect of GCs and endogenous opioids we administrated metyrapone, an inhibitor of GCs Synthesis and naloxone as an opioid receptor antagonist. Metyrapone and naloxone applied 30 min before each PTZ injection. Results: Process of kindling was aggravated by SS. Mean necessary days for inducing fifth stage of chemical kindling in SS group decreased to 3.3 days after PTZ injection in comparison to PTZ group (4.9 days). Kindling was prevented by treatment of metyrapone prior to each PTZ injection. Mean values of the seizure stages in different days in this group were significantly decreased comparing to PTZ group (except in the second and sixth days). Naloxone pretreatment delayed the process of kindling. In this group mean day inducing kindling increased to the ninth day and 50% of animals became kindled. Application of stress 30 min after naloxone aggravated the process of kindling and in this group all of animals became kindled. Discussion: The results have been shown that swimming stress probably through releasing GCs and endogenous opioids increases the development of PTZ-induced kindling and mu opioid receptors may have a important role in the expression of opioid effects.

Key words: swimming stress- glococorticoid- opioids - chemical kindling- rat

Correspondng auther,tel: (0341)211010

Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences and Health Services, 2002, 2(2):

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-29]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1382.2.3.10.8]